

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57—188527

⑬ Int. Cl.³
A 61 K 49/02

識別記号

庁内整理番号
7057—4C

⑭ 公開 昭和57年(1982)11月19日

発明の数 3
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑮ 腎機能の診断

⑯ 特 願 昭57—70162

⑰ 出 願 昭57(1982)4月26日

優先権主張 ⑱ 1981年4月21日 ⑲ イギリス
(GB) ⑳ 8112866

㉑ 発 明 者 デヴィッド・ノウオトニク
英国バツキングラムシヤイア・エ
イチピー7 9エルエル・アメ
ルシヤム・ホワイト・ライオン
・ロード (番地なし) アメリシ

ヤム・インターナショナル・パ
ブリック・リミテッド・コムパ
ニー内

㉒ 出 願 人 アメルシヤム・インターナシ
ヨナル・パブリック・リミテッド
・コムパニー
英国バツキングラムシヤイア・エ
イチピー7 9エルエル・アメ
ルシヤム・ホワイト・ライオン
・ロード (番地なし)

㉓ 代 理 人 弁理士 安達光雄 外1名

(1)

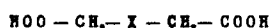
明細書の浄書(内容に変更なし)

明 細 書

1. 発明の名称 腎機能の診断

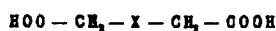
2. 特許請求の範囲

1. 腎レ線描写法に使用するためのテクネチウム - 99m と、一般式

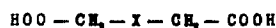


(式中Xは硫黄またはセレンである)を有する酸またはその非毒性塩の錯体。

2. Cu^+ または Cu^{2+} および一般式

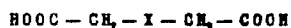


(式中Xは硫黄またはセレンである)を有する酸またはその非毒性塩の存在下に、 Sn^{2+} 還元剤で TeO_4^{2-} を還元し、形成された錯体を回収することを特徴とするテクネチウム - 99m と一般式



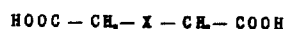
(式中Xは上述した通りである)を有する酸またはその非毒性塩の錯体の製造法。

3. 銅よりも貴金属の水溶性塩および一般式



(式中Xは硫黄またはセレンである)を有する

酸またはその非毒性塩の存在下に銅金属還元剤で TeO_4^{2-} を還元し、形成された錯体を回収することを特徴とするテクネチウム - 99m と一般式



(式中Xは上述した通りである)を有する酸またはその非毒性塩の錯体の製造法。

4. 銅よりも貴金属の水溶性塩が第二銅塩である特許請求の範囲第3項記載の方法。

5. テクネチウム - 99m と、式



を有する酸またはその非毒性塩の錯体である特許請求の範囲第1項記載の錯体。

3. 発明の詳細な説明

腎レ線描写法 (renography) の確立された検査剤診断法は腎による血液からの物質の除去およびそれらの尿中への排出の助的写像を与える。腎から迅速に分泌される放射性材料を患者に注入し、その腎中の通路を腎上に置いた検出器で観察する (探針腎レ線描写法)。このために選択された普通に使用される材料はヨード馬尿酸

ナトリウム〔ヒプラン(Hippuran)〕I-131である。

各腎上で1個の検出器を使用する代りにガンマカメラを使用することができる。これは正確な位置付けがもは必須の要件でなくなることから、特に子供の場合非常に好都合であるばかりでなく、結果をテープに保存することができ、テープは腎の選択領域からの信号を受けるような方法で再現することができる。この理由およびその他の理由のためガンマカメラ腎レ線描写法の技術は潜在的に非常に強力な腎レ線描写法である。

しかしながらこの技術の発展は、患者に注入するための好適な放射性材料を見出すことが困難なことによつて停滞している。ガンマカメラ腎レ線描写は簡単な探針腎レ線描写を行なうよりも非常に大量の放射能を必要とし、沃素-131を用いると、患者に対する放射線投与量(特に患った腎機能を持った患者に対する)は真に許容し得ないものになる。従つてこの分野

の研究者はヒプランI-131の代りに使用できる好適なTc-99m錯体を見出すことを求めていた。本発明はかかる物質を見出したことにより生まれた。

腎は約百万のネフロンを含み、その各々は糸球体と細尿管からなっている。糸球体は全ての小さい分子と共に血液から水を通過させることにより(これが尿の源となる)、分子フィルターとして作用する;それはアルブミンの如き大きな蛋白質分子を通過させない。細尿管は尿液から大部分の水を再吸収して血液中に戻し、グリコースの如き必須の小さい分子を再吸収する;それらはまた他の小さい分子を血液から尿へと通過させる(細尿管分泌)。

腎を通過して流れる血液の中、存在する水の約20%が糸球体フィルター中を通過する。従つて糸球体濾過によつてのみ血液から物質が除去されるとすると、腎を通る1回の通過でその20%しか血液から除去されない。しかしながら細尿管分泌によつても有効に除去されるときには、

(5)

1回の通過によつて血液からその100%までが除去できる。

良好な診断性を有する腎レ線描写を得るため、放射性物質のできる限り多量が1回通過において除去されるべきである。1回通過でヒプランの約80%が除去される。ヒプランと同様に効率的に除去される他の物質が知られているが、ヒプランと同様にそれらはテクネチウム-99mでラベル付けできない。

糸球体濾過によつてのみ血液から除去される物質の例にはジエチレントリアミンペンタ酢酸(DTPA)の金属錯体がある。DTPAは容易にテクネチウム-99mでラベル付けされ、ラベル付き生成物はガンマカメラ腎レ線描写のため使用されている。しかしDTPA-Tc-99mはヒプラン-I-131の清掃率の約20%の清掃率しか示さず、その結果としてDTPA-Tc-99mを用いて得られる腎レ線描写は扁平で限定された診断価値しか有しない。糸球体濾過のみによつて血液から除去される多くの物質が知られてお

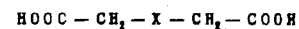
(6)

り、これらの多くはテクネチウム-99mでラベル付けできた、しかしこれらの物質を用いて得られる腎レ線描写はDTPAから得られるものと同様の欠点に悩まされている。

ガンマカメラ腎レ線描写剤に対する三つの必須の特長には:

- (a)それが腎中の細尿管分泌によつてのみならず糸球体濾過によつて血液から除去されうるものでなければならないこと;
 - (b)それは腎または他の臓器中で有意に蓄積されなければならないこと;
 - (c)それがテクネチウム-99mでラベル付けされうるものでなければならないこと
- にある。

本発明は、上記特性を有する物質が一般式



(式中Xは硫黄またはセレンである)を有する酸またはその非毒性塩であることを見出したことにある。これらの物質はチオジグリコール酸(TDO)およびそのセレン類似体として命名す

る。豚での実験ではTDG - $Tc - 99m$ がヒプラン - 1 - 131の清掃率の59%の清掃率を示した、従つてTDGは細尿管分泌によつて真に除去されることを証明している。

TDG - $Tc - 99m$ はラジオアイソトープ1978年第25巻、第24頁～第30頁に井上、池田および倉田によつて発表されているため既知化合物である。上記発表者等はいわば高腎をバックグラウンド放出比に与える静的薬剤のため、腎走査のための薬剤を求めていた。このため彼等は腎中に局在するようになる薬剤を要求した。論文中にはTDGとDTG（ジチオジグリコール酸）の間に若干の混乱があるが、彼等の結論はTDG - $Tc - 99m$ は腎の外へ迅速に排出されたこと、およびDTGA - $Tc - 99m$ と類似した挙動を示すこと、および従つて彼等の目的には適しなかつたことであつた。

井上等は糸球体濾過および細尿管分泌には無関係であつた。彼等の論文にはTDG - $Tc - 99m$ が細尿管分泌によつて排出されることは教示

(9)

ネチウム発生器からの溶出液中で得られる。従つてテクネチウムは 7^+ 価から多分 3^+ 、 4^+ または 5^+ 価へと、しばしばそれが錯体を形成することを望む試薬の存在下に、還元される。このため還元剤として錫を含む種々な方法が知られている、しかし全てが所望の生成学的性質を有する錯体を形成するのに等しく有効ではない。本発明は下記二つの方法を意図する。

(I) $Tc - 99m$ 錯体の製造のための従来の方法、即ち発生器溶出液を、TDGとの混合物の形で $SnCl_2$ または他の水溶性第一錫塩の大過剰の中に加えることは比較的劣つた生物学的性質を有する生成物を生ぜしめる。第一銅塩または第二銅塩と $SnCl_2$ または他の第一錫塩の混合物が良好な生物学的性質を有する生成物の迅速形成を与えることを見出した。

(II) 第一錫塩以外の錫金属を還元剤として使用するとき、還元はかなりゆつくりと不完全に進行し、不溶性残渣を生成する。しかしながら銅より貴金属の水溶性塩例えば塩化第二銅

しておらず、従つてこの薬剤がガンマカメラ腎レ線描写法に好適であることは教示していない。

一つの観点において本発明は腎レ線描写法におけるTDG - $Tc - 99m$ （またはそのセレン類似体）の使用にある。

別の観点において、本発明は、一時的に腎中で蓄積するが体のその他の部では著しく蓄積されことなく尿中に迅速に排出される放射性物質を患者に投与し、各腎に隣接してガンマ放射線を記録するためのガンマカメラまたは他の装置を装着し、時間と共に各腎からの放射能放出における変動を記録し、記録を何れかの腎の機能不全を検出させるよう比較することによつて腎レ線描写法を行なう方法において、使用する放射性物質をTDG - $Tc - 99m$ またはそのセレン類似体としたことにある改良法を提供する。

別の観点において、本発明はTDG - $Tc - 99m$ およびそのセレン類似体の製造に関する。テクネチウム - $99m$ は容易に錯体を形成しない形で、過テクネチウム酸イオン TeO_4^- としてテク

(10)

$CuCl_2$ を存在させたとき、還元は急速に進行し、固体残渣の形成は殆んどなく、満足できる生物学的性質を有する生成物を与え。

下記実施例はラベル付錯体の製造を示す。

実施例 1

塩化学一銅50mgを濃塩酸5ml中に溶解し、この溶液を、望み拭した水95ml中のTDG 1.0μおよび SnF_2 2mgの攪拌溶液に加えた。形成された溶液のpHを水酸化ナトリウムの濃厚溶液で4.0に調整し、水で100mlまで増量した（TDGはpH4で半分中和された）。この溶液を1mlづつ10mlのガラス瓶に分けた。 $Tc - 99m$ 錯体の形成は TeO_4^- の食塩溶液でTDG溶液を直接処理して、またはTDG溶液を凍結乾燥して形成した固体を TeO_4^- の食塩溶液で処理して達成した。

各瓶は、TDG 10mg、 SnF_2 20μg、 $CuCl_2$ 500μgから誘導された成分を含有していた。

所望錯体の形成は急速であり、生物学的結果は満足できるものであつた。

しかしながら凍結乾燥したアンプルでは、若

干の結果の変動は、製造が凍結乾燥に対し不充分なものであつたことを示した。同様の結果が塩化第一銅の代りに塩化第二銅を用いたとき得られた。

実施例 2

HCl 溶液中の塩化第一銅の溶液 1.5 ml を水 9.5 ml 中の TDG 1.0 μ 、 SnF_2 5.0 mg および NaF 10.0 mg の溶液に加えたこと以外は実施例 1 に記載した如くして TDG 溶液を作り、分配した。Tc-99m 錯体の形成も実施例 1 と同様にした。

各瓶は TDG 1.0 mg、 SnF_2 5.00 μ g、NaF 1 mg、 CuCl_2 1.50 μ g から誘導された成分を含有していた。

所望錯体の形成は急速であり、生物学的結果は満足できるものであつた。

製造は凍結乾燥に対しては粗いことを示した。

実施例 3

6.40 mg の再結晶した TDG を 2.8 ml の脱イオン水に溶解し、 $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の 4 mg/ml の溶液 4 ml を加えた。溶液の pH を固体 NaHCO_3 または稀

薄 NaOH 溶液で 4.0 に調整した。溶液をろ過し、1 ml ずつ小瓶に分配し、凍結乾燥した。1 ml の錫箔をメチルエチルケトンで洗って脱脂した。一枚の箔を各小瓶に入れ、瓶を望遠で拭拭して密閉した。各小瓶は TDG 2.0 mg、 $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0.5 mg、錫箔 1 ml を含有し、pH 4.0 であつた。

各小瓶を TeO_4 の食塩溶液 1.5 ml を加えて再構成した、所望錯体が急速に形成された。

TDG-Tc-99m のセレン類似体は、TDG の代りにセレナジグリコール酸を用いて同様に作ることができる。

実施例 4

セレナジグリコール酸 (SeDG) は文献ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティ、ダルトントランス、1975 年第 2297 頁に記載されている如く作つた。テクネチウム錯体の製造は次の如く行なつた。

1 ml の錫箔を 1 分間濃塩酸 1.0 ml で処理して活性化した。錫箔をエタノールで完全に洗い、1.0 ml のガラス瓶に入れた。

(13)

小瓶に新しく作つた SeDG の溶液 (固体 NaHCO_3 で pH を 4.0 に調整し、4 mg/ml の濃度で作つた) および TeO_4 の食塩溶液 0.5 ml を加えた。Tc 錯体の形成は遅かつたが、製造後 1 時間で、92% 以上の収率が得られた。動物生分布研究用試料は製造後 1~2 時間で投与した。ラットにおいて、Tc-99m SeDG は投与後 2 時間で、14.6 分の平均清掃率ハーフタイプと、解剖したとき膀胱中に注入された放射能の 90% 以上を明示した。

実施例 5

豚での動物試験

雌の豚を麻酔し、二つの放射線検出探針の前に置いた。一つは右の腎上に、他は心臓の上に置いた。耳静脈中に下記溶液の二つの中の一を注入した。

A TDG-Tc-99m およびヒبران-I-131

B DTPA-Tc-99m およびヒبران-I-131

探針は注射後 80 分間にわたり、Tc-99m および別に I-131 の両方からの放射線放出

(14)

を記録した。代表的な結果 (数匹の動物からの平均読み取りである) を表 I に示す。

表 I

試 験	溶 液	
	A	B
相対腎吸収指数		
5 分	5.3.3	3.2.1
10 分	5.1.7	2.6.8
30 分	5.9.5	3.8.2
腎カウント		
最高までの時間分	1.1.3	1.1.5
最高の半分までの時間分	1.3.2	2.1.7
最高の%としての80分後	1.9.1	3.9.3
心臓清掃率 (Tc/I)	1.7.5	3.4.6

相対腎吸収指数は注射後別々の時間でのヒبرانの対応する比と比較した Tc 剤のパックグラウンド計数比に対する腎の測定である。

$$\frac{\text{Tc 腎} \div \text{Tc 心臓}}{\text{ヒبران腎} \div \text{ヒبران心臓}} \times 100\%$$

最高値での TDG に対する比は DTPA に対する比

より1.6～2.0倍大である。

腎計数は $Tc-99m$ のみに対するものであり、注射後最高計数比に達するまでとつた時間；注射後最高の半分まで落ちるまでの計数比に対してとつた時間；および80分での計数比を最高の百分率で示す。DTPA錯体は、TDG錯体よりも注射後80分で腎中に著しく大きく残っている。

心臓清掃率は、心臓から清掃されるべき $I-131$ 放射能半減期に対してとつた時間の分数として表わした心臓から清掃されるべき $Tc-99m$ 放射能の半減期に対してとつた時間である。TDGはDTPAよりも著しく早く清掃された。事実、TDGの清掃率はヒプランの59%であり、DTPAのそれはヒプランの28%であつた。

DTPAは糸球体濾過によつて血液から清掃されるが細尿管分泌によらない代表的物質である。上記結果はTDGが糸球体濾過および細尿管分泌の両方で血液から清掃され、腎または他の臓器中に著しく蓄積されないことを証明している。

実施例 6

ラットにおける動物試験

ラットにおけるヒプラン、 $Tc-99m$ TDGおよび $Tc-99m$ DTPAに対する比較データを表IIに示す。

表 II

薬 剤	2 時 間 解剖(注射投与量の%)				30分での 尿中の %(p.i)	清掃ハーフ タイム (分)
	腎	肝	腸	膀胱		
ヒプラン	0.2	0.2	2.5	93.0	82.6	10.4
$Tc-DTPA$	1.0	0.4	0.9	96.0	86.5	17.1
$Tc-TDG$	0.5	1.2	1.0	94.5	73.7	13.5

特許出願人 アメルシヤム・インターナショナル・パブリック・リミテッド・コムパニー

代 理 人 安 達 光 雄

同 安 達 智 司

手 続 補 正 書

昭和57年6月23日

特許庁長官 若杉和夫 殿

1. 事件の表示 昭和57年特許願第70162号
2. 発明の名称

腎機能の診断

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

~~特許代理人~~

フリガナ
~~氏名~~ 名称

アメルシヤム・インターナショナル・パブリック・リミテッド・コムパニー

4. 代 理 人

住 所 大阪市西区江戸堀1丁目22番32号
(電話06431-1816・444-4530)

氏 名 (5969) 安 達 光 雄

5. 補正の対象 明細書
6. 補正の内容 明細書・序言(内容に変更なし)
7. 添付書類目録
明細書(序言(たし)) 1通